

诊断失眠的潜在指标: WFSBP 共识声明解读



马澜^{1,2}, 时晶¹

1. 北京中医药大学东直门医院 (北京 100700)

2. 北京中医药大学 (北京 100029)

【摘要】 失眠是当前人类健康面临的重大挑战,失眠的明确诊断对于健康的评估十分重要。世界生物精神病学学会联合会睡眠障碍工作组就基于主观主诉的评定量表及生物标志物在失眠诊断中的价值达成共识。本文在该共识的基础上,对其进行解读,旨在为临床实践与科学研究提供相关帮助。

【关键词】 失眠;量表;生物标志物;诊断;共识

Interpretation of consensus statement of the WFSBP on potential biomarkers for diagnosing insomnia

MA Lan^{1,2}, SHI Jing¹

1. Beijing University of Chinese Medicine affiliated to Dongzhimen hospital, Beijing 100700, P. R. China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, P. R. China

Corresponding author: SHI Jing, Email: sshijing87@163.com

【Abstract】 Insomnia is a major challenge to human health at present. A clear diagnosis of insomnia is very important for health assessment. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry Working Group on Sleep Disorders has reached consensus on the value of physiological measurement tools and biomarkers in the diagnosis of insomnia. Based on this consensus, this paper interprets it in order to provide relevant help for clinical practice and scientific research.

【Key words】 Insomnia; Scale; Biomarker; Diagnosis; Consensus

失眠是人类健康所面临的重大挑战之一。2023年,中国睡眠研究会发布的《2023中国健康睡眠白皮书》显示,中国人群平均睡眠时间为7.23小时,但睡眠质量普遍较低,睡眠障碍比例高达38.2%。睡眠情况与人的精神状态和身体健康密切相关,故对失眠的明确诊断具有重要意义^[1]。目前,世界卫生组织(World Health Organisation, WHO)、美国精神病学协会(American Psychiatric Association, APA)和美国睡眠医学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)对失眠的诊断主要基于患者主观表达的临床症状,如:难以入睡、睡眠难以维持、睡眠少、睡眠质量差等。尽管基于主观表述的评定量表和其他心理测量手段或有相当大的诊断有效性,但部分指南开始推荐将生物标志物用于失眠的诊断^[2,3]。然而,目前关于生物标志物的敏感性、特异性等多方面的证据非常有

限,无法确定将其作为诊断失眠的生物标志物的有效性。基于此,世界生物精神病学学会联合会(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP)睡眠障碍工作组就心理测验和生物标志物在失眠诊断中的价值达成共识。本文通过对“诊断失眠的潜在指标:WFSBP共识声明”进行解读,以期对失眠的临床诊断应用与研究提供参考。

1 方法

WFSBP睡眠障碍工作组由在失眠研究/临床领域具有一定学术造诣的专家组成。为建立相对完整的诊断体系,睡眠障碍工作组根据研究中所使用的评价指标,将失眠诊断的相关性分为A、B、C、D四个等级(表1),结合评价指标数值的大小,将诊断准确性分为1、2、3、4四个等级(表2)。由此将诊断相关性和诊断准确性的等级结合起来,为每项研究建立一个诊断分级指标,从而评估心理测验量表与生物标志物诊断失眠的价值。

DOI: 10.7507/1672-2531.202309129

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82074362)

通信作者:时晶, Email: sshijing87@163.com



表 1 诊断分级系统

分级	报告或提取的数据
A (高)	ROC曲线的敏感性和特异性, 或ROC曲线下面积 (AUC)
B (中)	Cohen's <i>d</i> 或 Hedge's <i>g</i>
C (低)	相关系数 (<i>r</i>), 或与评估诊断有效性相关的综述研究数据
D (差)	数据不足以建立诊断的准确性

表 2 诊断准确性分级

分级	ROC曲线的敏感性和特异性	ROC-AUC	Cohen's <i>d</i> 或 Hedge's <i>g</i>	相关系数 (<i>r</i>)
1	≥ 0.8	≥ 0.8	≥ 1.50	≥ 0.8
2	0.70 ~ 0.79	0.70 ~ 0.79	1.00 ~ 1.49	0.60 ~ 0.79
3	0.60 ~ 0.69	0.50 ~ 0.69	0.70 ~ 0.99	0.40 ~ 0.59
4	<0.60	<0.50	<0.70	<0.40

2 结果

2.1 评估失眠的量表和问卷

诸多量表和问卷均可用于诊断失眠, 其中匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI); 阿森斯失眠量表 (Athens insomnia scale, AIS); 全球睡眠评估问卷 (global sleep assessment questionnaire, GSAQ); 睡眠 50 问卷 (SLEEP-50 questionnaire, SLEEP-50Q); 简要失眠问卷 (brief insomnia questionnaire, BIQ) 是诊断效能较高的五个量表, 诊断失眠的敏感性 (71% ~ 93%)、特异性 (57% ~ 98.9%)、阳性预测值 (86% ~ 96.7%)、阴性预测值 (88.7% ~ 92%) 以及 ROC-AUC (0.72 ~ 0.86) 五个方面均较高。除了诊断的有效性外, Cronbach 的 α 值 (0.83 ~ 0.90) 和重测信度 (0.78 ~ 0.89) 也较高, 表明上述五种量表具有较强的内部一致性。通过对比发现, 这五个量表和问卷是评估失眠的有效工具, 其中三个量表诊断等级为 A1, 两个量表诊断等级为 A2 (表 3)。

PSQI 的内容相对冗长, 其评级程序较为复杂, 但是, 由于它具备全面性和心理测量特性, 在目前的研究中被广泛应用。AIS 由 8 个条目组成, 易于使用和评分; 虽然 AIS 没有提供除失眠以外的其他睡眠障碍的信息, 但由于它的简单性和易诊断性, 也被临床医生和研究人员广泛使用。BIQ 的内容也相当冗长, 评估难度较大, 但是, 复杂的设计程序却使其成为一个更加有价值的评估工具, 尤其是对大型流行病学研究而言。SLEEP-50Q 主要用于评估睡眠障碍, 涉及的内容主要与失眠有关, 所以它一般只用于失眠的人群研究中。GSAQ 对原发性失眠的敏感性、特异性和 AUC 相对较低, 而对除失眠以外的睡眠障碍的敏感性、特异性和 AUC 普遍较高, 表明 GSAQ 更适宜于评估除失眠

以外的睡眠障碍。

2.2 评估睡眠功能失调性信念与态度量表

认知过程在失眠中起着重要的作用。为了量化与睡眠相关的认知, Morin 等^[9] 设计了睡眠功能失调性信念和态度量表 (dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale, DBAS), 该量表共包含 30 个项目。同时, 也出版了简短版本, 即 DBAS-16^[10]。总的来说, 所有版本的 DBAS 均有较高的内部一致性, 可以将失眠患者和睡眠良好者区别开来。但 DBAS 对失眠患者和健康人的鉴别准确率相对较高, 而 DBAS-16 是一种简便、有效的评估工具, 可用于普遍的失眠群体。虽然其他类型的睡眠障碍中也存在 DBAS 评分增加的情况, 如不安腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 或伴有睡眠呼吸暂停的 RLS, 但这并不影响 DBAS 评分与失眠严重程度呈正相关的事实。除 DBAS 外, 其他与认知过程相关的量表对失眠的诊断也具有较好的有效性, 如格拉斯哥思想内容量表 (Glasgow content of thoughts inventory, GCTI) 和格拉斯哥睡眠努力度问卷 (Glasgow sleep effort scale, GSES) (表 4)。实际上, GCTI 量表主要用于认知心理学领域, 侧重于评估睡眠前的认知活动, 而不是用于评估失眠本身; 因此, 它在日常临床实践中应用较为有限。相同的是, GSES 量表也并不是为了评估失眠, 而是作为一种自我控制睡眠的措施而设计的, 所以更适宜于由心理原因导致的失眠。

2.3 人格特征评估量表

心理测量工具和生物测量工具诊断失眠的效能评分见表 5。一项基于明尼苏达多相人格测验 (Minnesota multiphasic personality inventory, MMPI) 的研究发现^[17], 与睡眠良好者相比, 失眠症患者出现至少一个病理量表升高的情况更频繁, 其中, 失眠症患者的抑郁、精神衰弱、癔病、疑病症临

表 3 诊断失眠的量表和问卷研究

纳入研究	样本量 (例)	量表	诊断等级
Buysse 1989 ^[4]	45 INS; 17 OSD; 34 Psy; 52 HS	匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)	A1
Soldatos 2000 ^[5]	105 INS; 144 Psy; 50 HS	阿森斯失眠量表 (AIS)	A1
Kessler 2010 ^[6]	83 INS; 120 HS	简要失眠问卷 (BIQ)	A1
Spoormaker 2005 ^[7]	65 INS; 213 OSD; 380 HS	睡眠50问卷 (SLEEP-50Q)	A2
Roth 2002 ^[8]	104 INS; 95 OSD; 13 HS	全球睡眠评估问卷 (GSAQ)	A2

INS: 失眠症, OSD: 其他类型睡眠障碍, Psy: 精神疾病, HS: 健康受试者。

表 4 睡眠功能失调性信念与态度量表的诊断等级

纳入研究	样本量 (例)	量表	诊断等级
Smith 2001 ^[11]	19 INS; 19 HS	睡眠功能失调性信念和态度量表 (DBAS)	A1
Carney 2010 ^[12]	1 049 INS; 335 HS	睡眠功能失调性信念和态度量表简明版 (DBAS-16)	A2
Crönlein 2014 ^[13]	34 INS; 30 SAS; 31 RLS; 26 SAS+RLS; 24 HYP; 84 HS	DBAS-16	B2
Hertenstein 2015 ^[14]	47 INS; 52 GSC	DBAS-16	B1
Harvey 2004 ^[15]	29 INS; 29 HS	格拉斯哥思想内容量表 (GCTI)	A1
Broomfield 2005 ^[16]	89 INS; 102 HS	格拉斯哥睡眠努力度问卷 (GSES)	A1

INS: 失眠症, SAS: 睡眠呼吸暂停综合征, RLS: 不安腿综合征, HYP: 嗜睡, GSC: 良好睡眠, HS: 健康受试者。

表 5 心理测量工具和生物测量工具对失眠症的诊断潜力

诊断效能	心理测量量表	生物标志物
极好 ^a	评估失眠的量表和问卷 评估睡眠功能失调性信念与态度量表	活动记录仪* BDNF水平 CAP活动记录仪**
好 ^b	MMPI	入睡前后的HR 神经影像学改变活动记录仪***
一般 ^c	-	褪黑素
不好 ^d	-	HPA轴

*: 缺乏技术解决方案和临界值的通用标准; **: 仅基于一项研究; ***: 不同的方法; a: 在至少一项研究中, 诊断分级为A1; b: 在至少有一项研究中, 诊断分级为A2或B1; c: 至少一项研究中诊断分级为B2; d: 一项提供积极证据的研究被提供消极证据的研究否定; -: 无。

床量表得分较高, 表明抑郁、沉思、焦虑等特征多为失眠症患者的人格特征。这种消极的情绪引起心理生理上的变化或许是导致失眠产生和持续恶性循环的原因。Van de Laar 等^[18] 通过研究也发现了相似的结果, 即失眠症患者的症状常伴随着抑郁、精神衰弱、癔病、疑病症等临床量表评分的增高而增加。但是, 还需要进一步的纵向研究来探索人格特征和失眠之间的关系, 尤其长期失眠是否会导致人格的改变。

五大人格特征包括神经质、外向型、开放型、宜人型、尽责型。有研究对失眠者的人格特征进行观察发现, 无论对失眠进行主观或还是客观评估, 高神经质评分是预测失眠的有效因素^[19]; 然而, 神经质与失眠并没有被发现具有确定的诊断性联系^[20]。在这五大人格特征中, 外向型和情感积极型人格特征人群的睡眠质量良好^[21, 22]。随着时间的推移, 责任心低与睡眠质量下降有较弱的相关性^[20]。

除上述 MMPI 和五大人格特征外, 其他关于人格特征的研究表明, 慢性失眠症患者比健康对照组

人群更追求完美主义^[23]。无论横断面研究还是纵向研究都证实了完美主义与睡眠不佳之间存在显著联系性, 为避免睡眠不佳的报告具有主观性, 研究通过多导睡眠监测仪来测量睡眠情况, 结果亦然^[24, 25]。但是, 现有数据有限, 还无法完全确定完美主义人格的测量方法对失眠症的诊断是否有影响。

2.4 多导睡眠监测和睡眠脑电图

多导睡眠监测是最常用的睡眠监测手段, 为了阐明多导睡眠监测诊断失眠的临床价值, Regen 等^[26] 进行了一项包括 582 例慢性原发性失眠症患者和 485 名良好睡眠人群的 Meta 分析, 结果发现失眠患者和睡眠良好人群虽然在多方面存在差异, 如前者睡眠效率降低, 睡眠潜伏期增加, 总睡眠时间减少, 觉醒次数增加, 慢波睡眠和快速眼动睡眠减少, 觉醒时间增加; 但两组间总睡眠时间的差异仅为 25 min; 此外, 所有表示睡眠量减少的指标差异普遍较小, 差异最明显的是睡眠效率和慢波睡眠持续时间 (诊断分级 B3)。但是, 从总睡眠时间数据可发现, 两组主观描述总睡眠时间的差异却

比较明显,平均相差2小时。因此,对于失眠症的诊断准确性来说,多导睡眠监测的上述指标还属于较弱水平。因此,关于多导睡眠监测诊断失眠的其他证据力度更强的指标值得进一步探索。

多导睡眠监测中的循环交替模式(cyclic alternating pattern, CAP)是在非快速眼动睡眠期多导睡眠监测出现的一种呈周期性的脑电变化,它以一系列明显突出于背景的短暂性脑电事件的发放为特点,这些脑电事件重复出现的间隔时间为20~40秒^[27]。CAP的变化标志着觉醒波动,数值越大,表示睡眠越紊乱和睡眠质量越差。Chouvarda等^[28]的研究表明,通过CAP的改变来区分失眠症患者和睡眠良好人群具有高效的准确性,表明CAP是诊断失眠的潜在可行途径(诊断等级A1)。

睡眠脑电图可以记录睡眠期间的脑电波清空。Spiegelhalter等^[29]发现原发性失眠人群在非快速眼动睡眠期间的快速频率波段(sigma波和beta波)的数量增加,表明存在大脑皮层的觉醒与亢奋(诊断分级B3)。Colombo等^[30]通过高密度脑电图检测到失眠症患者在清醒时、静息状态下的脑电图也存在beta波数量增加的情况,该结果表明单凭快速频率波段尚不能说明对失眠症的准确诊断具有意义。Riedner等^[31]发现慢性失眠症患者的整夜非快速眼动睡眠脑电图的高频脑电活动功率(>16 Hz)比对照组更强,分布在头皮,表明即使在深睡眠阶段,慢性失眠症患者仍可能存在高唤醒状态。Buysse等^[32]发现,与对照组相比,失眠症患者仅在第一个非快速眼动睡眠期存在高唤醒状态(高频脑电活动功率18~40 Hz)。然而, Svetnik等^[33]则认为失眠症患者睡眠时的高唤醒状态可能与受试者的性别有关,其中女性受试者出现上述情况的可能性更大。与此相反, Schwabedall等^[34]发现,男性失眠症患者在睡眠唤醒时的alpha波频率与清醒时相似,但低于对照组,表明男性失眠症患者在睡眠时也可能存在高唤醒状态。总之,这些研究数据均不足以说明诊断失眠症的有效性(诊断分级均为D)。

2.5 神经影像学

神经放射学和核医学技术早已被用于研究失眠的诊断。有研究使用单光子发射计算机断层扫描对5名失眠患者和4名健康人进行检查^[35],发现失眠患者的额叶、顶叶和枕部大脑区域以及基底神经节在非快速眼动睡眠存在血流量减少,且该结果具有较高的诊断效度(诊断分级B1)。

18F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层摄

影(18F-deoxyglucose positron emission tomography, 18F-FDG-PET)可被用于评估大脑代谢模式。Nofzinger等^[36]比较了7名失眠患者和20名健康人在非快速眼动睡眠和清醒期间的18F-FDG-PET结果,与健康对照比较,失眠患者的大脑从清醒到非快速眼动睡眠期间18FDG代谢降低的幅度更小,尤其是在上行网状激活系统、情绪调节相关区域(杏仁核、海马体和前扣带皮层)和认知相关区域(前额叶皮层)。该结果在后续的一项包含44名失眠症患者和40名健康对照人群的研究中得以验证^[37](诊断分级D)。研究进一步发现涉及意识的大脑区域可能参与了觉醒-睡眠过渡的感知^[38],这导致大脑代谢模式在失眠患者中可能具有特征性的改变^[39]。

功能性磁共振成像诊断失眠症的研究主要分为两类,一类是在特定任务中,另一类是在静息状态下。一项与任务相关的研究调查了22名失眠症患者和38名健康对照人群,结果表明失眠症患者与睡眠刺激相关的杏仁核反应增加^[40]。在执行认知任务期间,额叶区域的血流活动减少^[41-43](诊断分级B1)。

许多研究对失眠症中的静息状态功能连通性(resting-state functional connectivity, RSFC)进行了观察,但是结果均不太一致。Leerssen等^[44]报告了65名失眠症患者海马前体和前额皮质静息状态功能连通性增加(诊断分级B1),而Regen等^[26]在20名失眠症患者和20名健康对照人群中却未发现显著的组间差异,但是RSFC的一些其他数据与睡眠效率和睡眠潜伏期存在弱相关(诊断分级C3)。

Meta分析报告称,目前不同研究中源于失眠症的大脑影像学改变尚缺乏一致性^[45]。结合现有证据可知上述各种指标对失眠的诊断具有一定有效性,然而,这些指标的不一致性和多样性尚不能建立神经影像学的共同标准。究其原因,或许是研究涉及的样本量太小,而探索性数据分析策略限制了研究的价值,导致了较高出现假阴性和假阳性结果的风险。

2.6 活动记录仪

活动记录仪是一种监测人体休息-活动周期的非侵入性手段。在睡眠医学中用于评估昼夜节律、睡眠-觉醒节律和休息时间^[46,47]。目前,有两项大型研究报告了活动记录仪对失眠症诊断的准确性,认为活动记录仪具有比较好的诊断有效性,能够区分失眠者和正常睡眠者^[48,49](诊断分级为A1和A2)。但是,其他许多关于失眠症活动记录仪的研究只报

告了失眠症患者与睡眠良好人群两组间存在显著性差异,但并未提及具体的睡眠参数及其敏感性、特异性和预测值的临界值。这便意味着活动记录仪缺乏检测睡眠情况的软件算法标准,导致活动记录仪可能会将躺在床上不睡觉的情况误测为睡眠低效率。虽然,活动记录仪对于失眠的诊断潜力较高,但是其应用还需进一步讨论。

2.7 皮肤电传导

皮肤电导水平 (skin conductance level, SCL) 是自主神经系统的一个心理/生理指标,代表了对情绪刺激反应的交感神经活动。在一项关于清醒时间的习惯性实验研究中, Broman 和 Hetta^[50] 发现失眠症患者与健康人对比,虽然 SCL 增加,但习惯性的重复指标很少,表明 SCL 对失眠症的诊断敏感性偏低 (**诊断分级 A4**)。

2.8 心率和心率变异性

精神生理压力可引起睡眠觉醒,同时导致心率 (heart rate, HR) 增加和心率变异 (heart rate variability, HRV) 降低。研究发现,在睡眠前和入睡早期会出现 HR 增加情况,但是该指标对失眠症的诊断准确性水平在不同研究中的级别从 B1 至 B3 不等^[51-53] (**诊断分级 B1 至 B3**)。HRV,即连续心动周期之间的时间变异性,通常指 RR (R 波到 R 波) 间隔。在清醒或睡眠期间,心电图所记录的 RR 间隔随着自主神经系统的功能改变而有所不同^[54]。光谱分析显示了 RR 间隔在三个等级频率下对应的自主神经系统功能: 高频率 (high frequency, HF), 反映副交感神经输入; 低频率 (low frequency, LF), 依赖于交感神经和副交感神经输入; 极低频率 (very low frequency, VLF), 受副交感神经的影响。LF/HF 比值是评估交感神经平衡的一个指标^[55]。Bonnet 和 Arand^[51] 在客观诊断失眠症的患者中发现, LF 增加, HF 减少, 该结果反映了失眠症患者交感神经平衡的变化情况。有研究观察了失眠症患者与健康对照者在静息状态、睡眠开始前或特定睡眠阶段的 HRV, 结果发现失眠者的 HRV 有两种模式: 要么低频或高频, 且没有显著差异; 要么高频趋于降低, 表明副交感神经张力降低^[56]; 或低频增加, 表明交感神经活动增加^[52]; 这些现象主要表现在睡眠开始前和睡眠的第二阶段^[53]。总之, 睡眠前后 HR 的增加或许可被认为是诊断失眠症的一个潜在指标 (**诊断分级 B1 至 B3**)。然而, 根据上述研究结果, HRV 尚不能作为诊断失眠的标志 (**诊断分级 B4**)。

2.9 体温调节

温度调节是指核心体温和皮肤温度的昼夜节

律^[57, 58]。健康的睡眠常伴随着夜间核心体温的下降。觉醒-睡眠和温度节律之间不同步可能代表着某些特定类型的失眠^[59]。研究显示, 老年人失眠与夜间核心体温升高有关^[60]。Gradisar 等^[61] 指出, 失眠症患者与正常睡眠者相比, 其核心体温升高, 但诊断准确性较低 (**诊断分级 B3**)。

2.10 耗氧率

总耗氧量作为全身代谢率的替代指标, 可以评估身体的生理活动。Chapman 等^[62] 指出, 失眠症患者的代谢率在白天和整个夜间都略有升高。这与高唤醒模型相一致, 即觉醒时间和睡眠时间代谢率也升高。代谢率的增高不仅出现在客观诊断的失眠患者中, 在主观感觉性失眠患者中也存在较小程度的升高 (**诊断分级 B3 和 B4**)。因此, 总耗氧量也可能是客观诊断失眠的潜在标志物。

2.11 下丘脑-垂体-肾上腺轴

目前关于失眠症患者皮质醇水平变化的研究结果存在不一致。一些研究表明^[63], 与健康对照组相比, 失眠症患者在晚上和失眠前半夜的促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 和皮质醇水平显著升高^[64, 65] (**诊断分级 B1**), 但其他的研究则没有发现这个现象^[66, 67]。不同严重程度的失眠或许是差异产生的原因。有研究观察到总睡眠时间 (total sleep time, TST) 缩短的失眠症患者在晚上的前半段和早上都表现出 ACTH 和皮质醇浓度升高; 相比之下, TST 正常或 TST 仅轻度减少的人群皮质醇水平并没有改变^[68, 69]。

有研究在失眠症患者早晨的下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 活动中观察到不一致的结果, 即失眠症患者醒后的唾液皮质醇减少, 或与正常睡眠者的皮质醇水平相当^[66, 67, 70], 表明较低的醒后皮质醇浓度与较低的睡眠质量和相关。有研究却发现较短的客观 TST 与早晨醒后皮质醇水平升高有关^[69]。然而, 通过地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素试验证实失眠症患者的 HPA 轴并没有过度活跃^[71]。可能慢性失眠一般是轻度至中度的睡眠时间缩短, 因此, 在这期间, 出现适度的 HPA 轴活动属于正常。

2.12 褪黑素

褪黑素是昼夜睡眠-觉醒节律的重要调节剂。夜间黑暗依赖的褪黑素水平的上升诱导了睡眠倾向, 也参与前半夜以慢波睡眠为优势的生理睡眠结构^[67]。此外, 褪黑素被认为可以调节 HPA 轴活动的昼夜节律^[71]。与健康对照组相比, 失眠症患者的褪黑素在傍晚开始上升, 在夜间的峰值较低, 对失

眠症的诊断具有较好的效能^[72] (**诊断分级 B2**)。

2.13 炎症标志物

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是典型的炎症标志物。有研究显示, 失眠与 CRP 中度水平升高有关, 与 IL-6 和 TNF- α 水平无关^[73]。与非失眠患者或非长期失眠患者相比, 6 年失眠病史的患者的 CRP 水平升高 (**诊断分级 D**)^[74]。

2.14 神经可塑性标志物

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一类具有营养神经作用的蛋白, 在脑内和外周血清均有分布, 对神经元的生长、发育、诱导分化及突触连接具有调节功能。突触稳态调节和大脑记忆巩固通常发生在睡眠期间, 表明睡眠不足可能与神经可塑性存在相关性。因此, 随着研究的进展, BDNF 与失眠的联系也逐渐被关注。研究显示, 对于抑郁症出现失眠的患者, 当抑郁症控制后, 存在失眠的患者的血清 BDNF 水平低于健康对照组^[75]。另有研究也发现, 失眠症患者的血清 BDNF 水平比健康睡眠者更低, 说明血清 BDNF 或许是诊断失眠症的生物标志物^[64] (**诊断分级 A1**)。在另一项研究中发现, 低 BDNF 水平是诊断短睡眠时间性失眠和正常睡眠时间性失眠的生物标志物 (**诊断分级 B1**), 而且在失眠和睡眠时间缩短的人群中, 低 BDNF 水平和认知表现差之间存在关联性^[76]。可见, BDNF 对于失眠的诊断具有一定的潜在价值。

3 结论

失眠、睡眠信念与态度的量表和问卷是基于既定的截止分数来作为诊断失眠的金标准, 这些量表和问卷在至少一项研究中, 诊断分级为 A1, 诊断效能属于“极好”。MMPI 作为一种诊断失眠的评估工具, 其诊断效能属于“好”, 尽管低于前述失眠、睡眠信念与态度的量表和问卷, 但是其诊断潜力相对较好。此外, 对失眠具有高效诊断性能, 并可被视为潜在生物标志物的指标有活动记录仪, 血清 BDNF 水平, CAP; 其次是心率增加 (入睡前或入睡后早期)、神经影像学改变 (在睡眠和/或清醒时大脑部分回路高度激活)。褪黑素水平对于失眠的诊断效能属于“一般”, 而 HPA 轴则属于“不好”。因此, 在没有更高证据的研究报告之前, 一般不推荐将用褪黑素水平和 HPA 轴的激素水平来诊断、评估失眠。

对于其他测量指标, 尽管失眠患者的核心体温的升高具有一定的诊断潜力, 但是测量核心体温的过程不适合临床目的。耗氧量也对失眠显示出了一定的诊断能力, 但不适用于只有主观主诉的失眠症患者, 因此, 这种方法的临床应用不切实际。对 SCL 而言, 该指标还未显示出较好的诊断准确性。如前所述, CRP 与慢性失眠有关, 而慢性失眠常伴随压力与焦虑的出现, 压力与焦虑对 CRP 的影响尚未清楚, 因此, CRP 对于诊断失眠的用途仅处于探索阶段。

因为成本效益和程序复杂程度, 上述部分诊断失眠的潜在指标 (如核磁共振或需要采血的指标) 的广泛性和适用性受限。为提供敏感性、特异性都比较高的指标作为失眠的诊断标准, 还有诸多工作需要: 如进行数量足够多的研究来重复评估诊断偏倚; 设计普遍接受的方法来评估一项研究的有效性; 对指标设立适当的诊断截点等。

参考文献

- 1 Collins PY, Patel V, Joestl SS, *et al.* Grand challenges in global mental health. *Nature*, 2011, 475(7354): 27-30.
- 2 Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, *et al.* Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 2000, 23(2): 243-308.
- 3 Chesson AJ, Hartse K, Anderson WM, *et al.* Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of practice committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 2000, 23(2): 237-241.
- 4 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, *et al.* The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- 5 Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens insomnia scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*, 2000, 48(6): 555-560.
- 6 Kessler RC, Coulouvrat C, Hajak G, *et al.* Reliability and validity of the brief insomnia questionnaire in the America insomnia survey. *Sleep*, 2010, 33(11): 1539-1549.
- 7 Spoormaker VI, Verbeek I, van den Bout J, *et al.* Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. *Behav Sleep Med*, 2005, 3(4): 227-246.
- 8 Roth T, Zammit G, Kushida C, *et al.* A new questionnaire to detect sleep disorders. *Sleep Med*, 2002, 3(2): 99-108.
- 9 Morin CM, Stone J, Trinkle D, *et al.* Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging*, 1993, 8(3): 463-467.
- 10 Morin CM, Vallières A, Ivers H. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16). *Sleep*, 2007, 30(11): 1547-1554.
- 11 Smith S, Trinder J. Detecting insomnia: comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *J Sleep Res*, 2001, 10(3): 229-235.
- 12 Carney CE, Edinger JD, Morin CM, *et al.* Examining maladaptive beliefs about sleep across insomnia patient groups. *J Psychosom*

- Res, 2010, 68(1): 57-65.
- 13 Crönlein T, Wagner S, Langguth B, *et al.* Are dysfunctional attitudes and beliefs about sleep unique to primary insomnia. *Sleep Med*, 2014, 15(12): 1463-1467.
 - 14 Hertenstein E, Nissen C, Riemann D, *et al.* The exploratory power of sleep effort, dysfunctional beliefs and arousal for insomnia severity and polysomnography-determined sleep. *J Sleep Res*, 2015, 24(4): 399-406.
 - 15 Harvey CJ, Gehrman P, Espie CA. Who is predisposed to insomnia: a review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(3): 237-247.
 - 16 Broomfield NM, Espie CA. Towards a valid, reliable measure of sleep effort. *J Sleep Res*, 2005, 14(4): 401-407.
 - 17 Kales A, Caldwell AB, Soldatos CR, *et al.* Biopsychobehavioral correlates of insomnia. II. Pattern specificity and consistency with the Minnesota multiphasic personality inventory. *Psychosom Med*, 1983, 45(4): 341-356.
 - 18 van de Laar M, Leufkens T, Bakker B, *et al.* Phenotypes of sleeplessness: stressing the need for psychodiagnostics in the assessment of insomnia. *Psychol Health Med*, 2017, 22(8): 902-910.
 - 19 Križan Z, Hisler G. Personality and sleep: neuroticism and conscientiousness predict behaviourally recorded sleep years later. *Eur J Pers*, 2019, 33(2): 133-153.
 - 20 Stephan Y, Sutin AR, Bayard S, *et al.* Personality and sleep quality: Evidence from four prospective studies. *Health Psychol*, 2018, 37(3): 271-281.
 - 21 Gray EK, Watson D. General and specific traits of personality and their relation to sleep and academic performance. *J Pers*, 2002, 70(2): 177-206.
 - 22 Duggan KA, Friedman HS, McDevitt EA, *et al.* Personality and healthy sleep: the importance of conscientiousness and neuroticism. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90628.
 - 23 Lundh L, Broman J, Hetta J, *et al.* Perfectionism and Insomnia. *Scand J Behav Ther*, 1994, 23(1): 3-18.
 - 24 Jansson-Frojmark M, Harvey AG, Lundh LG, *et al.* Psychometric properties of an insomnia-specific measure of worry: the anxiety and preoccupation about sleep questionnaire. *Cogn Behav Ther*, 2011, 40(1): 65-76.
 - 25 Johann AF, Hertenstein E, Kyle SD, *et al.* Perfectionism and polysomnography-determined markers of poor sleep. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(11): 1319-1326.
 - 26 Regen W, Kyle SD, Nissen C, *et al.* Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/ hippocampus and various nodes of the default mode network. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(5): 295-303.
 - 27 Terzano MG, Parrino L, Smerieri A. Neurophysiological basis of insomnia: role of cyclic alternating patterns. *Rev Neurol*, 2001, 157(11 Pt 2): S62-S66.
 - 28 Chouvarda I, Mendez MO, Rosso V, *et al.* Cyclic alternating patterns in normal sleep and insomnia: structure and content differences. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2012, 20(5): 642-652.
 - 29 Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, *et al.* Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biol Psychol*, 2012, 91(3): 329-333.
 - 30 Colombo MA, Ramautar JR, Wei Y, *et al.* Wake high-density electroencephalographic spatio-spectral signatures of insomnia. *Sleep*, 2016, 39(5): 1015-1027.
 - 31 Riedner BA, Goldstein MR, Plante DT, *et al.* Regional patterns of elevated alpha and high-frequency electroencephalographic activity during nonrapid eye movement sleep in chronic insomnia: a pilot study. *Sleep*, 2016, 39(4): 801-812.
 - 32 Buysse DJ, Germain A, Hall ML, *et al.* EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*, 2008, 31(12): 1673-1682.
 - 33 Svetnik V, Snyder ES, Ma J, *et al.* EEG spectral analysis of NREM sleep in a large sample of patients with insomnia and good sleepers: effects of age, sex and part of the night. *J Sleep Res*, 2017, 26(1): 92-104.
 - 34 Schwabedall JT, Riedl M, Penzel T, *et al.* Alpha-wave frequency characteristics in health and insomnia during sleep. *J Sleep Res*, 2016, 25(3): 278-286.
 - 35 Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, *et al.* Neuroimaging of NREM sleep in primary insomnia: a Tc-99-HMPAO single photon emission computed tomography study. *Sleep*, 2002, 25(3): 325-335.
 - 36 Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, *et al.* Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2126-2128.
 - 37 Kay DB, Karim HT, Soehner AM, *et al.* Sleep-wake differences in relative regional cerebral metabolic rate for glucose among patients with insomnia compared with good sleepers. *Sleep*, 2016, 39(10): 1779-1794.
 - 38 Kay DB, Karim HT, Soehner AM, *et al.* Subjective-objective sleep discrepancy is associated with alterations in regional glucose metabolism in patients with insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 2017, 40(11): zsx155.
 - 39 Harvey AG, Tang NK. (Mis)perception of sleep in insomnia: a puzzle and a resolution. *Psychol Bull*, 2012, 138(1): 77-101.
 - 40 Baglioni C, Regen W, Teghen A, *et al.* Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(3): 195-213.
 - 41 Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, *et al.* Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, 2008, 31(9): 1271-1276.
 - 42 Drummond SP, Walker M, Almklov E, *et al.* Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. *Sleep*, 2013, 36(9): 1307-1316.
 - 43 Stoffers D, Altena E, van der Werf YD, *et al.* The caudate: a key node in the neuronal network imbalance of insomnia? *Brain*, 2014, 137(Pt 2): 610-620.
 - 44 Leerssen J, Wassing R, Ramautar JR, *et al.* Increased hippocampal-prefrontal functional connectivity in insomnia. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 160: 144-150.
 - 45 Tahmasian M, Noori K, Samea F, *et al.* A lack of consistent brain alterations in insomnia disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2018, 42: 111-118.
 - 46 Smith MT, McCrae CS, Cheung J, *et al.* Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(7): 1209-1230.
 - 47 Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, *et al.* Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the polish sleep research society and the section of biological psychiatry of the polish psychiatric association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods. *Psychiatr Pol*, 2017, 51(5): 793-814.

- 48 Natale V, Plazzi G, Martoni M. Actigraphy in the assessment of insomnia: a quantitative approach. *Sleep*, 2009, 32(6): 767-771.
- 49 Natale V, Léger D, Martoni M, *et al.* The role of actigraphy in the assessment of primary insomnia: a retrospective study. *Sleep Med*, 2014, 15(1): 111-115.
- 50 Broman JE, Hetta J. Electrodermal activity in patients with persistent insomnia. *J Sleep Res*, 1994, 3(3): 165-170.
- 51 Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med*, 1998, 60(5): 610-615.
- 52 de Zambotti M, Covassin N, Sarlo M, *et al.* Nighttime cardiac sympathetic hyper-activation in young primary insomniacs. *Clin Auton Res*, 2013, 23(1): 49-56.
- 53 Farina B, Dittoni S, Colicchio S, *et al.* Heart rate and heart rate variability modification in chronic insomnia patients. *Behav Sleep Med*, 2014, 12(4): 290-306.
- 54 Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(1): 47-66.
- 55 Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*, 2013, 4: 26.
- 56 Fang SC, Huang CJ, Yang TT, *et al.* Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *J Psychosom Res*, 2008, 65(1): 23-30.
- 57 Lack LC, Gradisar M, Van Someren EJ, *et al.* The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev*, 2008, 12(4): 307-317.
- 58 Te Lindert BHW, Van Someren EJW. Skin temperature, sleep, and vigilance. *Handb Clin Neurol*, 2018, 156: 353-365.
- 59 Morris M, Lack L, Dawson D. Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms. *Sleep*, 1990, 13(1): 1-14.
- 60 Lushington K, Dawson D, Lack L. Core body temperature is elevated during constant wakefulness in elderly poor sleepers. *Sleep*, 2000, 23(4): 504-510.
- 61 Gradisar M, Lack L, Wright H, *et al.* Do chronic primary insomniacs have impaired heat loss when attempting sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(4): R1115-R1121.
- 62 Chapman JL, Comas M, Hoyos CM, *et al.* Is metabolic rate increased in insomnia disorder. a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 374.
- 63 Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, *et al.* Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3787-3794.
- 64 Mikoteit T, De Witte M, Holsboer-Trachsler E, *et al.* Sleep stage related heart rate variability distinguishes between insomnia and normal sleep. *Pharmacopsychiatry*, 2019, 52(2): 14149.
- 65 Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29(9): 1184-1191.
- 66 Seelig E, Keller U, Klarhöfer M, *et al.* Neuroendocrine regulation and metabolism of glucose and lipids in primary chronic insomnia: a prospective case-control study. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61780.
- 67 Zhang J, Lam SP, Li SX, *et al.* A community-based study on the association between insomnia and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: sex and pubertal influences. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 2277-2287.
- 68 Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun SL, *et al.* Insomnia symptoms, objective sleep duration and hypothalamic-pituitary-adrenal activity in children. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(5): 493-500.
- 69 D'Aurea C, Poyares D, Piovezan RD, *et al.* Objective short sleep duration is associated with the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in insomnia. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(6): 516-519.
- 70 van Neijenhof RJGP, van Duijn E, Van Den Berg JF, *et al.* Subjective insomnia symptoms and sleep duration are not related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older adults. *J Sleep Res*, 2018, 27(1): 40-46.
- 71 Lattova Z, Keckeis M, Maurovich-Horvat E, *et al.* The stress hormone system in various sleep disorders. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(9): 1223-1228.
- 72 Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, *et al.* Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res*, 2002, 113(1-2): 17-27.
- 73 Slavish DC, Graham-Engeland JE, Engeland CG, *et al.* Insomnia symptoms are associated with elevated C-reactive protein in young adults. *Psychol Health*, 2018, 33(11): 1396-1415.
- 74 Giese M, Unternährer E, Hüttig H, *et al.* BDNF: an indicator of insomnia. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(2): 151-152.
- 75 Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, *et al.* Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med*, 2015, 128(3): 268-275.
- 76 Fan TT, Chen WH, Shi L, *et al.* Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. *Sleep*, 2019, 42(1): y192.

收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-12-19

本文编辑: 蔡羽嘉

